Lane Medical Library 1897

Separatabdruck aus der Monatsschrift für Geburtshülfe und Gynaekologie.
Herausgegeben von Prof. Dr. A. Martin und Prof. Dr. M. Sänger.
Verlag von S. Karger, Berlin.

Experimentelle und kritische Studien zur Pathogenese der Eklampsie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät

der

vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

zugleich mit den Thesen

Montag, d. 29. März 1897, 1 Uhr

öffentlich verteidigen wird

Franz Volhard app. Arzt
aus Halle a. S.

Referent: Herr Prof. Dr. **Fehling.**

Opponenten:

Herr Dr. med. **Helmut Scharfe.**
Herr Drd. med. **Alfred Schulz.**

Imprimatur

Prof. Dr. **v. Bramann**

h. t. Decanus.

Fast jede Theorie der Eklampsie — und wir haben deren nicht wenig, jede mit vielem Scharfsinn ersonnen, um Licht zu bringen in das Dunkel, das über dieser unheimlichen Krankheit liegt — zieht wie ein Komet einen Schweif von experimentellen Arbeiten nach sich, die alle bestrebt sind, den Glanz des einen Sternes zu erhöhen.

So wenig nun jemand die Bedeutung der experimentierenden Methode für die Pathologie bestreiten wird, so dürfen wir doch nicht vergessen, dass auch Experimente trügen können.

Schien nicht die Traube-Rosenstein'sche Theorie aufs beste gestützt durch die Experimente von Munk[1]) und Otto[2]), welche durch Wasserinjektion ins Blut bei Hunden Hydrämie und Drucksteigerung innerhalb der Hirngefässe erzeugten. Sie erhielten eine Symptomengruppe, welche der Urämie und, wie sie meinten, auch der Eklampsie entspreche.

Ernst Bidder[3]) wiederholte diese Versuche und zeigte, dass diese Experimente — mochte man sie für die Pathagonese der urämischen Erscheinungen verwerten — auf keinen Fall die Eklampsie erklären konnten, bei der die Konstanz der Symptome das Charakteristische bilde. Er macht auch auf den Widerspruch aufmerksam, der darin liegt, dass Rosenstein, Otto, Winckel[4]) auf der einen Seite die Frerichs'sche Theorie von der Urämie als Grundlage der Eklampsie heftig bekämpften, andererseits eine gerade zur Erklärung der Urämie aufgestellte Hypothese für das Verständnis der eklamptischen Erscheinungen in Anspruch nehmen. Die alte Theorie von Frerichs erscheine wieder, nur in einem neuen Gewande. Und in der That, es dauerte nicht lange, da erschien auch wirklich die alte Frerichs'sche Theorie wieder. Das neue Gewand war aber ein uralter Mantel, die alte Humoralpathologie mit ihrer Dyskrasenlehre, nunmehr die Lehre von den Autointoxicationen.

---

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1864, No. 11.

[2]) Otto, Inaug.-Diss. Dorpat 1866.

[3]) Holst's Beiträge z. Gyn. u. Geburtskunde. Tüb. 1867, 2. Heft p. 188.

[4]) Pathol. u. Ther. des Wochenbetts. Berlin 1866.

Der Begründer dieser Lehre war Bouchard.

Vor ihm hatten Feltz und Ritter[5]) in ihrer preisgekrönten Arbeit durch intravenöse Injektion normalen menschlichen Urins urämische Anfälle erzeugt. 1883 hat dann Bouchard[6]) nach derselben Methode die Intoxikationserscheinungen studiert und ausgedehntere Versuche auch mit pathologischen Harnen gemacht, ebenso wie Feltz[7]). Schon hier beginnen die Widersprüche in den Angaben der Autoren. Bouchard trifft bei der Injektion von normalem Harn keine Krämpfe, Feltz konstatiert sie, Bouchard erklärt den albuminurischen Harn für weniger giftig, Feltz für 2—3 mal so giftig als den normalen.

Ich verzichte darauf, eingehender über die zahlreichen Untersuchungen Bouchards[8]) und seiner Schüler zu berichten, über die sich anschliessende Jagd nach Toxinen und Leukomaïnen[9]). Auf Grund seiner Experimente erklärte Bouchard[10]) die Urämie als eine Harnvergiftung durch Retention von Harnbestandteilen, und die Eklampsie als eine Art Urämie.

Besonders begünstigt, glaubt Bouchard, werde diese Autointoxication dadurch, dass sich im schwangeren Organismus an und für sich schon toxische Substanzen anhäufen. Rivière[11]) formulierte dann diese Theorie in der bekannten Weise dahin, dass in der Schwangerschaft 1. eine stärkere Bildung von toxischen Substanzen stattfinde, als im normalen Zustand; 2. die Elimination dieser Gifte erschwert werde durch den abnormen Zustand (Hyperämie), in welchen die Gravidität viele Organe, besonders Leber und Nieren, versetze; dass 3. diese Gifte selbst beim Durchtritt durch die Nieren eine anatomische Läsion derselben verursachen könnten, die ihrerseits wieder durch Störung der Funktion den Circulus vitiosus schliesse.

Diese Theorie hat sehr viel Bestechendes, und auch sie veranlasste eine grosse Zahl von experimentellen Arbeiten, die sich zunächst darauf beschränkten, die hypothetische Giftanhäufung im schwangeren Organismus zu beweisen oder zu bestreiten.

---

[5]) F. u. R. l'urémie expérimentale 1881 prix Godard.

[6]) Autoreferat v. Bouchard: Comptes rendus d. s. de l'Académie. Bd. 102 p. 69. 1886. Referat: Chem. Centralblatt. III., 17. 1886 p. 409.

[7]) Feltz: Comptes rendus 102 p. 880. 104 p. 1877.

[8]) Bouchard: Comptes rend. 102, p. 727.

[9]) Griffitts: Compt. rend. 113 p. 656. 114 p. 496 u. 1382. 115 p. 185. 120 p. 1128. Meyer Compt. rend. 117 p. 737 etc

[10]) Bouchard: Leçons sur les autointoxications dans les maladies. Paris 1887.

[11]) Rivière: Pathogénie et traitement de l'autointoxication éclamptique. Paris 1888.

Laulanié und Chambrelent[12]) finden in 6 Versuchen, dass der Harn von Schwangeren durchgehends weniger giftig ist, als der normale, mit dem sie aber nicht etwa vergleichende Versuche anstellen, sondern sie berufen sich auf Bouchard, der die Giftigkeit des Harns auf 45 ccm pro Kilo Kaninchen fixiert hat. Sie finden sogar in 2 Fällen den Harn weniger giftig, als destilliertes Wasser bei intravenöser Injektion, für welches Bouchard die Zahl 122 ccm pro Kilo gefunden hatte. Hieraus ziehen sie den Schluss, der Organismus der Schwangeren müsse am Ende der Schwangerschaft mehr oder weniger mit toxischen Substanzen gesättigt sein. Auf derselben Seite, auf welcher Laulanié und Chambrelent diese gewagte Schlussfolgerung aussprechen, beginnt eine Arbeit von Blanc[13]) über denselben Gegenstand. Er kommt zu demselben Resultat, d. h. er findet in 13 Versuchen für den Harn von Schwangeren eine mittlere Toxicität von 76 ccm pro Kilo Tier, schliesst aber gerade entgegengesetzt, dass die Schwangere weder mehr toxische Substanzen bilde als ein normales Individuum, noch mehr davon ausscheide. Hierzu bemerken Ludwig und Savor, dass der Schluss, der Organismus bilde wenig toxische Substanzen, weil er wenig ausscheide, offenbar nicht berechtigt sei. An und für sich ist er das auch nicht. Da in diesem Fall Blanc aber auch die Giftigkeit des Harns in den ersten Tagen des Wochenbetts untersucht und seine Giftigkeit mit circa 50 ccm pro Kilo gefunden hatte, so war der Schluss doch berechtigt. Wie lange soll denn der Organismus der Schwangeren sich mit Harngift sättigen, da er doch so gut wie nichts davon ausscheidet? Einmal muss doch die Ansammlung aufhören, z. B. nach der Geburt, und nun eine kolossale Mehrausscheidung angehäuften Giftes erfolgen. Wenn diese aber unterbleibt, so ist doch viel natürlicher zu schliessen, es ist wenig gebildet worden, als: das hypothetische Gift hat auf anderen Wegen den Organismus verlassen, ist durch die Haut, den Darm abgeschieden oder durch die Leber unschädlich gemacht worden.

Blanc[14]) sucht denn auch in einer zweiten Abhandlung durch Experimente Laulanié und Chambrelent zu widerlegen. Er vergleicht in je 6 neuen Versuchen die Giftigkeit des Harns Schwangerer und Nichtschwangerer. Für letztere findet er im Mittel 115 ccm, für erstere 132 ccm pro Kilo. Von diesen 132 zieht er noch 25 ccm ab, weil die normale 24stündige Harnmenge

---

[12]) Annales de gynäcol. et d'obstétr. 1890. XXXIV p. 253.
[13]) Annales de gynäcol. et d'obstétr. 1890. XXXIV p. 260.
[14]) Blanc, Annales de gyn. et d'obst. 1891. XXXV, p. 15.

der Schwangeren die der Nichtschwangeren um 250 ccm überschreite. Er kommt zu dem Schluss, dass der Harn Schwangerer nicht giftiger sei als der Nichtschwangerer. Ich finde, er hat das Rechenexempel gar nicht nötig, denn bei solchen Zahlen hört doch wirklich die Bezeichnung giftig oder weniger giftig auf. Trotzdem wiederholen Chambrelent und Démont[15]) die Versuche und kommen wieder zu dem Resultat, dass der Schwangeren Harn weniger giftig sei. Diesmal bestimmen sie nach der Bouchard'schen Methode den urotoxischen Coefficienten und finden

bei Nichtschwangeren als Grenzwerte 0,39—0,62,
bei Schwangeren 0,22—0,35.

Die Giftigkeit des Harns selbst schwankte
bei Nichtschwangeren zwischen 38 und 65,8 ccm pro Kilo
„ Schwangeren „ 30 „ 114,8 „ „ „

Durch Berechnung des urotoxischen Coefficienten widerlegen sie den Einwand, dass die Polyurie der Schwangeren allein die Ursache der verminderten Giftigkeit ihres Harns ist.

Denn unter dem urotox. Coefficienten versteht Bouchard die Menge Urotoxien, die ein Kilo Mensch in 24 Stunden ausscheidet, und unter Urotoxie die Menge Harn, welche 1 Kilo Kaninchen tötet.

$$\text{Urotox. Coeff. also} = \frac{\text{24stündige Harnmenge}}{\text{Urotoxie in ccm pro Kilo} \quad \text{Körpergew. der Person}}$$

Endlich liegen noch Untersuchungen von Goria[16]) vor, der die Toxicität des Harns normaler Gebärender vor und nach der Geburt bestimmte. Er findet bei Gebärenden in 7 Fällen eine mittlere Giftigkeit von 107,45 ccm pro Kilo, in einem die ihm bedeutend erscheinende von 76,84 ccm; bei Wöchnerinnen eine solche von 93,44 ccm. Seine Versuche beweisen zum mindesten wieder, dass eine Mehrausscheidung von Giften nach der Geburt nicht stattfindet.

Die zweite Möglichkeit, die Rivière'sche Theorie experimentell zu prüfen, war die, die Toxicität des Harns von Eklamptischen zu bestimmen und mit der des normalen zu vergleichen. Schon Bouchard giebt an, dass der Harn Eklamptischer weniger giftig sei, als Beweis für seine Hypothese von der Gift-

[15]) Chambrelent und Démont: Comptes rendus hébd. des séances de la soc. de biol. 1892, p. 27.

[16]) G. Goria: La tossicita delle urine primo e dopo il travaglio de parto. 1892. Referat bei Ludwig und Savor. Monatsschrift f. Gebh. u. Gyn. 1894, p. 449.

retention. Weitere Untersuchungen wurden später meist im Zusammenhang mit den Versuchen gemacht, die Toxicität des Serums von Eklamptischen zu bestimmen, und damit beschritt man den dritten möglichen Weg, die Rivière'sche Theorie zu beweisen.

Gegen diese Methode ist nichts einzuwenden, solange man sich darauf beschränkt, die Toxicität des eklamptischen Serums mit der des normalen zu vergleichen. Allein man ging weiter und verglich die Toxicität des eklamptischen Serums mit der des eklamptischen Harns, und damit basierte man das Experiment auf die Voraussetzung, deren Richtigkeit weder bewiesen, noch wahrscheinlich ist, dass das Blutserum durch dasselbe Gift töte, wie der Harn.

Chambrelent[17]) berichtet über Versuche, die er mit Tarnier über diesen Gegenstand gemacht hat. Zunächst fand auch er den urotoxischen Coefficienten 2—3mal kleiner als normalerweise, und er sieht dies an als „une preuve bien nette que, dans l'éclampsie, il n'y a pas élimination suffisante des poisons de l'organisme par l'émonctoire rénal; ces poisons doivent donc s'y accumuler et il doit y avoir forcément, suivant l'heureuse expression de M. le professeur Bouchard une autointoxication."

Tarnier wollte aber noch einen direkteren Beweis von dieser Autointoxication finden und beauftragte seinen Schüler Chambrelent, ähnliche Versuche mit eklamptischem Blut anzustellen. Chambrelent begann diese Versuche 1892 auf Richets Rat mit Serum, und zwar injicierte er gleich Serum von Eklamptischen, und fand, dass 3—4 ccm den Tod des Tieres in wenigen Stunden hervorriefen. Auf die nun naturgemäss zum Vergleich notwendigen Versuche mit normalem Serum verzichtete er, als ihn Richet auf die bereits 1889 erschienene Arbeit von Rummo[18]) aufmerksam machte, die sich eingehend mit der Toxicität des normalen und pathologischen menschlichen Serums beschäftigt. Dieser Autor findet, dass 10 ccm normalen, menschlichen Serums, in die Iugularvene injiciert, 1 Kilo Kaninchen schnell töten. Bei kleineren Dosen starben die Tiere später, aber sie überlebten stets die Injektion von 5 ccm pro Kilo. Von ihm rührt auch die erste Mitteilung über die gesteigerte Toxicität eklamptischen Serums. „Paralytische Erscheinungen wechseln mit solchen der Excitation ab, und das Tier stirbt unter starken und protrahierten

[17]) Chambrelent, Autoreferat Gazette médicale de Paris. 1894. No. 31 p. 307.

[18]) Rummo, Autoreferat Wiener mediz. Wochenschrift. 1891, No. 19, 20, 21, p. 829, 868, 917.

Krampferscheinungen.“ Rummo ist der festen Ueberzeugung, dass die schädlichen Wirkungen von transfundiertem heterogenem Blutserum toxischen Stoffen zugeschrieben werden muss, wirklichen tierischen Giften, Toxalbuminen, die normalerweise durch die Leber neutralisiert bezw. durch die Nieren eliminiert würden. Deshalb häuften sie sich unter physiologischen Bedingungen nicht an; ausserdem gewöhne sich der Organismus an die von dem eigenen Gewebe produzierten Gifte, wie an viele andere.

Auf dieser rein hypothetischen Voraussetzung und der noch unberechtigteren Annahme, dass der Organismus diese Toxalbumine auch im Harn ausscheide, beruhen die vergleichenden Versuche über die Toxicität des Harns und Serums Eklamptischer.

Tarnier und Chambrelent[19]) untersuchten 2 Fälle von Eklampsie daraufhin und fanden, dass die Toxicität des Serums sehr vermehrt sei und im umgekehrten Verhältnis zum urotoxischen Coefficienten stehe. Die Toxicität des Serums lag zwischen 3 und 4 ccm pro Kilo, der urotox. Coeff. war 0,11 und 0,18 statt 0,46 nach Bouchard. Sie citieren die Arbeit von Rummo und ein Experiment von Charrin, der in einem Fall von Urämie fand, dass man 22 — 24 ccm injicieren müsse, um ein Kilo Kaninchen zu töten. Warum ist da die Toxicität nicht gesteigert, wenn Toxalbumine von den erkrankten Nieren zurückgehalten werden?

In demselben Jahr[20]) publizieren sie 4 weitere Experimente: In einem leichten Fall von Eklampsie finden sie die Tox. des Serums zwischen 5 und 6, in einem schweren bei 3,5 ccm pro Kilo; in 2 Fällen von Nephritis gravidarum war die Tox. auch gesteigert auf 6 ccm. Chambrelent[17]) glaubt aus diesen Experimenten sogar wichtige praktische Schlüsse ziehen zu dürfen. Die Toxicität des Serums gäbe ziemlich sichere Anhaltspunkte für die Prognose, und stehe meist in direktem Verhältnis zur Schwere des Falls. Für den praktischen Nutzen der Methode führt er als schlagendes Beispiel folgenden Fall an:

Eines Tages telegraphiert Bar aus Saint-Louis, er habe einen Fall von Eklampsie zur Ader gelassen, das Blut mit allen aseptischen Kautelen aufgefangen, und er stelle ihm das Serum zur Verfügung. Chambrelent reist sofort von Bordeaux nach St. Louis. Bei seiner Ankunft teilt ihm jedoch Bar mit, er fürchte, ihn umsonst bemüht zu haben, es scheine nur ein leichter Fall. Trotzdem nimmt Chambrelent das Serum mit und injiziert

[19]) Tarnier et Chambrelent, Comptes rend. des séanc. de la soc. de biol. 1892. Bd. 44, p. 179.

[20]) Tarnier et Chambrelent, ibidem p. 624.

es einem Kaninchen, das bei 3 ccm pro Kilo zum grossen Erstaunen des Experimentators stirbt. Ch., „fort décontenancé per ce résultat“, da es seine und Tarnier's Auffassung von der prognostischen Bedeutung dieses Versuches auf den Kopf zu stellen scheint, teilt dies umgehend Bar mit. Wie gross war aber sein Erstaunen, als Bar meldete, die Patientin sei tot. Tarnier, der diesen Fall seinen Zuhörern nicht vorenthielt, schliesst den klinischen Vortrag mit den Worten: „Il serait impossible de donner un exemple plus démonstratif de l'utilité de la méthode.“

Wie weit hatten also jetzt die Experimente die Rivière'sche Theorie bewiesen?

1. Schwangere neigen zur Giftretention, denn ihr Harn ist weniger giftig, als der Nichtschwangerer. — Über die Thatsache, besonders aber über die Schlussfolgerung herrschte Meinungsverschiedenheit.

2. Bei Eklampsie ist die Ausscheidung der physiologischen Gifte behindert, denn ihr Harn ist weniger giftig als der normale. — Ist er auch weniger giftig als der Harn normaler Gebärender, ist also die physiologische Giftretention der Schwangeren ins Pathologische gesteigert?

3. Das Blutserum Eklamptischer ist erheblich giftiger als das normale, seine Toxicität steht im umgekehrten Verhältnis zu der des Harns. Wenn die Angabe richtig ist und die ihr zu Grunde liegende Voraussetzung, dass eine Beziehung zwischen Harngift und Serumgift besteht, so bildet diese Thatsache eine mächtige Stütze der Retentionstheorie.

4. Logischer Weise musste nun entsprechend Punkt 1. der Nachweis gefordert werden, dass auch das Blutserum von Schwangeren giftiger ist als das normale, weniger giftig als das eklamptische.

In dieser logischen Kette fehlte also noch ein Glied. Ausserdem war Punkt 1. zweifelhaft, in Punkt 2. der Vergleich zwischen Eklampsieharn und Harn von Gebärenden statt mit normalem Harn anzustellen. Dann war das experimentelle Fundament errichtet und logisch aufgebaut. Allein zwei Pfeiler ruhen noch auf der bereits erwähnten Voraussetzung, das Harn und Serum durch dasselbe toxische Agens töten.

Diese Lücken füllte zum Teil die ausführlichste Arbeit über diesen Gegenstand, zugleich die erste von deutschen Autoren, aus, die experimentellen Studien zur Pathogenese der Eklampsie

von Ludwig und Savor.[21]) Sie bestätigen Punkt 1., der Harn Schwangerer ist weniger giftig als der normale; fügen zu Punkt 2. hinzu, der Harn Eklamptischer ist nicht nur weniger giftig als der normale, sondern auch weniger giftig als der Harn von Gebärenden. Punkt 3 wird bestätigt, doch finden sie für das Serum Ekl. eine geringere Toxicität, als sie Tarnier und Chambrelant angegeben hatten, nämlich 5 bis 6 ccm statt 3 bis 4 pro Kilo. Endlich Punkt 4: Das Serum Gebärender sei giftiger als das normale, es töte mit 9 ccm pro Kilo statt mit 10.

Zu diesen Beweisen für die Richtigkeit der Retentionstheorie fügen sie noch ein neues, sehr wichtiges Moment, eine Antwort auf die Frage nach dem Verbleib des die eklamptischen Krämpfe auslösenden Giftes: Sie finden nach den Anfällen eine bedeutende Steigerung der Harntoxicität.

Es fehlt dazu noch das Analogon für Punkt 1., für die physiologische Giftretention in der Schwangerschaft, der Nachweis, dass auch der Harn von Wöchnerinnen giftiger ist als der Schwangerer. Vor allem fehlt aber noch der Beweis, dass die Voraussetzung der die Toxicität von Harn und Serum vergleichenden Versuche richtig ist.

Aus ihren Versuchsresultaten ziehen die beiden Autoren folgende Schlüsse:

„Der schwangere Organismus ist mit den giftigen Endprodukten seines Stoffwechsels gesättigt, oder wenigstens geneigt zu einer Überladung mit denselben, denn sein Blutserum ist giftiger als das Nichtschwangerer, der Harn entschieden weniger giftig. Diese unter physiologischen Verhältnissen bestehende Neigung zur Autointoxication findet sich im Krankheitsbilde der Eklampsie ins Pathologische gesteigert: das eklamptische Serum ist noch giftiger als das normaler Gebärender, ja es entfaltet in einigen Fällen sogar eine spezifische Wirkung auf die Nieren. Dagegen ist der Harn jedesmal zur Zeit der erhöhten Toxicität des Blutserums, also im konvulsiven Stadium der Ekl., weit weniger giftig als normaler.“

Die darauffolgende Steigerung der Toxicität spricht für die Retention einer harnfähigen Substanz. Die Zurückhaltung und Anhäufung des Giftes erklären sie mit der von ihnen zuerst gemachten Beobachtung, dass das ekl. Serum öfter eine spezifische Wirkung auf die Nieren entfaltet, indem es Hämoglobinurie erzeugt, eine Eigenschaft, die dem normalen menschlichen Serum nicht zukomme. Über den Entstehungsmodus dieser giftigen

[21]) Ludwig und Savor, Monatsschrift für Geburtshilfe u. Gynäk. Bd. I, Hft. 5, p. 447—473.

Substanz bemerken die beiden Autoren Folgendes: Die pathologische Anatomie hat uns auf schwere Leberläsionen bei der Ekl. aufmerksam gemacht. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass damit eine Störung der Funktion verbunden ist. Die experimentelle Pathologie lehrt uns, dass die Leber eine bedeutende Rolle bei der Umwandlung der Produkte des intermediären Stoffwechsels spielt. Besonders haben Hahn, Massen, Nencki und Pawloff[22]) nach Ausschaltung der Leber aus dem Stoffwechsel schwere Vergiftungssymptome mit epileptiformen Anfällen nach äusseren Reizen beobachtet. Sie fanden Carbaminsäure, eine Vorstufe des Harnstoffs, im Harn der operierten Tiere und vermuteten, dass dieser Körper die Ursache der schweren Zufälle sei. In der That rief Carbaminsäure, in fünfprozentiger Lösung in die Blutbahn injiziert zu 0.6 g pro Kilo, epileptiforme Krämpfe und Mydriasis hervor; grössere Dosen töteten unter tetanischen Erscheinungen durch Respirationsstillstand. Vom Magen aus war die Carbaminsäure bei normalen Hunden unwirksam, bei den operierten rief sie dagegen dieselben schweren Zufälle hervor, wie sie auch bei Fleischzufuhr eintraten. Also wird die Carbaminsäure durch die Leber unschädlich gemacht.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und den auf dem Sektionstisch bei Ekl. so häufig gefundenen Leberläsionen, halten L. und S. es für möglich, dass die Ekl. eine Autointoxication mit Carbaminsäure sei. Als besonders gravierend erwähnen sie den Umstand, dass die Intoxikationserscheinungen bei den der Eck'schen Operation unterzogenen Hunden erst 10 Tage bis 1½ Monate nach der Operation auftraten. Daraus schliesen sie, dass eine langsame Ueberladung des Organismus mit Carbaminsäure zustande kommt. Diese ist möglich, denn sie übt eine spezifische Wirkung auf die Nieren aus, sie verursacht nach den russischen Autoren Hämoglobinurie und Albuminurie. Uebrigens nimmt für die Idee, dass die Ekl. verursacht werde durch das Auftreten intermediärer Stoffwechselprodukte, wahrscheinlich der Carbaminsäure, einer der russischen Autoren die Priorität in Anspruch. Massin[23]) hatte auf Grund eigener pathologisch anatomischer Untersuchungen der Leber von Eklamptischen und als Augenzeuge der Versuche mit der Eck'schen Fistel bereits vor L. u. S. in russischen Zeitschriften die Theorie aufgestellt: Ekl. beruht auf einer Störung im regelmässigen Ablauf der Oxydationsprozesse im Organismus der Schwangeren und einer konsekutiven Vergiftung mit den Produkten der mangelhaften Oxydation, wahrscheinlich der Carbaminsäure. Auf seine

[22]) Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1893.

[23]) Massin, Centralblatt für Gynäk. 19. No. 42.

Veranlassung untersuchte der Chemiker Hahn den Harn Eklamptischer, fand aber keine Vermehrung der Carbaminsäure. Nun modifizierte Massin seine Theorie dahin, dass er die Leukomaïne als Ursache der Ekl. beschuldigt. Auf seine Bitte untersuchte Poehl den Harn Ekl. darauf hin und dessen Resultate lauten:

1. Unstreitig liegt bei Ekl. eine Autointoxication vor.

2. Die Oxydation der stickstoffhaltigen Substanzen des Organismus der Ekl., gemessen nach dem Verhältnis des Gesamtstickstoffes zum Harnstoffstickstoff ist beträchtlich herabgesetzt.

3. Die Menge der Leukomaïne im Harn ist vor dem Anfall um das $2^1/_2$—13fache gesteigert, um nach dem Anfall rapid zu sinken.

Diese Resultate veranlassen Massin nunmehr zu folgender Theorie:

1. Der schwangere Organismus bildet mehr Leukomaïne.

2. Er erkrankt, wenn die Leber nicht imstande ist, der Aufgabe, die Leukomaïne zu neutralisieren, nachzukommen.

3. Es erkranken deshalb nicht alle Schwangeren, weil auch bei Sättigung des Organismus mit dem Gift noch keine ausgesprochenen Vergiftungssymptome auftreten, wenn nicht eine Störung des psychischen Gleichgewichts stattfindet.

Als ich mich entschloss, L. u. S.'s Experimente, obwohl sie selbst eine Nachprüfung der vorhergehenden Untersuchungen bedeuten, dennoch zu wiederholen, da hegte ich nicht den mindesten Zweifel an der Richtigkeit der von ihnen angegebenen Thatsachen. Vielmehr bezweifelte ich die Richtigkeit ihrer Carbaminsäurehypothese ebensosehr, wie die der Massin'schen Leukomaïne.

Gegen die erstere sprach nicht nur der Umstand, dass derselbe Chemiker, der bei den operierten Hunden im Harn Carbaminsäure gefunden hatte, bei Ekl. eine quantitative Abweichung von der Norm nicht finden konnte; vielmehr macht folgende Ueberlegung eine Autointoxication mit Carbaminsäure mehr als unwahrscheinlich.

Nach den russischen Autoren ruft 0,6 g Carbaminsäure pro Kilo Tier epileptiforme Krämpfe hervor. Wenn nun das Blutserum Ekl. durch seinen Gehalt an Carbaminsäure bei 6 ccm ein Kilo Tier töten soll, so müssen wir annehmen, dass das Blutserum der Ekl. eine 10proc. Lösung dieser Säure bezw. ihres Salzes vorstellt; wird nun die Blutmenge des Menschen zu $^1/_{13}$ seines Körpergewichts angenommen, so kämen auf das Blut einer Ekl. von 70 kg Körpergewicht 539 g Carbaminsäure!

Gegen die Massin'sche Leukomaïntheorie sprach wieder der Befund Poehls: Wenn die Ekl. vor dem Anfall 13 mal soviel Leukomaïne ausscheidet, und diese das krampferregende Gift darstellen, so muss ihr Harn vor dem Anfall 13 mal so giftig sein, als der normale, er ist aber weniger giftig.

Diese Theorien schienen mir also wenig zu den Versuchen zu stimmen; allein bei der Wiederholung der Experimente von L. u. S. stiess ich bald auch auf Widersprüche, daher beschränkte ich mich auf eine Nachprüfung der Resultate der beiden Autoren.

Was zunächst die Technik der Versuche angeht, so bediente ich mich bei den Versuchen mit Serum ebenfalls einer Pravazschen Spritze von 5 ccm. Beim Harn nahm ich statt einer Spritze eine Bürette und ersetzte auch diese leider erst beim 39. Versuch durch einen nach dem Prinzip der Mariotte'schen Flasche konstruierten Apparat, der die Inj. unter sehr geringem, stets konstantem Druck (ca. 200 mm H_2O) und mit gleichbleibender Geschwindigkeit ermöglichte. Er bestand aus einer dicken, 100 ccm fassenden Burette, welche mit doppelt durchbohrtem Gummistopf verschlossen wurde. Durch die eine Oeffnung führte ein dünnes langes Glasrohr bis zur Marke 100, durch die andre ein kurzes, das nur zur Druckregulierung beim Nachfüllen diente. Durch genaue Vorversuche wurde das Volum ermittelt, das die Glasröhre verdrängte, es waren auf 100 ccm 7 ccm, so dass die abgelesenen Zahlen um 7 pCt. vermindert werden mussten. Während der Injektion war das kurze Rohr geschlossen, das lange geöffnet, beim Füllen der Burette in Thätigkeit wurde das lange Rohr verschlossen und das kurze geöffnet, um einen Druck beim Zustopfen zu vermeiden. Um die Geschwindigkeit des Einfliessens zu variieren, wurden kleine Capillarröhrchen mit verschiedenem Lumen in den abführenden Gummischlauch eingeschaltet. Ebenso spät erkannte ich auch die Notwendigkeit, das spezif. Gewicht des Harns zu messen, was ich sowohl, wie die beiden Autoren, bis dahin versäumt hatte. Leider kamen beide Verbesserungen bei den Inj. von eklamptischem Harn nicht mehr zur Anwendung.

Ich injizierte bei intravenöser Injektion ausnahmslos in die Jugularis. Um die freipräparirte Vene wurden 2 Fäden gelegt, der periphere sofort fest gebunden, der centrale lose geschlungen und peripherwärts zur Schlinge die Vene mit der Scheere angeschnitten. In die Oeffnung wurde die gefüllte, tropfende Kanüle eingeführt und der Faden mit der anderen Hand und den Zähnen festgezogen. Lufteintritt in die Vene hat in keinem Fall das Experiment vereitelt. Narkose wurde nie angewandt.

Im Folgenden teile ich die Ergebnisse von 66 Versuchen mit in engem Anschluss an eine Kritik der Arbeit von L. u. S. und beginne der leichteren Uebersicht halber mit den Seruminjectionen.

Ludwig und Savor stellten durch 12 Vorversuche die Toxicität des normalen Serums auf 9 ccm fest, ohne dass sie Gelegenheit hatten, wenigstens einen Fall unter ihren Händen direkt nach der Injektion sterben zu sehen, die Erscheinungen zu beobachten und mit denen, die sie später bei Vergiftung mit Eklampsieserum notieren, zu vergleichen. Daher entging ihnen die Gleichheit der Symptome. Ferner aber berechtigen die Versuche die Verfasser nicht zu dem Schluss, das Serum Schwangerer sei giftiger als das normale. Kein Tier starb bei 8 ccm, 2 Tiere mit 9 ccm blieben gesund, 3 starben nach 24—48 Stunden; die Dosen betrugen 8,3; 9,3; $13^3/_4$ ccm pro Kilo. Einmal sind Injectionsversuche, bei denen die Tiere erst 24 Stunden oder später nach der Inj. verenden, nur mit grosser Reserve zu verwerten und mindestens nicht denen gleichzustellen, bei welchen die Vergiftung den tötlichen Grad erreicht hat. Denn wer beweist, dass die Tiere nicht an akuter Sepsis starben? Ausserdem macht schon Rumno darauf aufmerksam, dass 10 ccm die Dosis ist, um Kaninchen schnell zu töten, dass sie jedoch auch bei kleineren Dosen, dann aber erst nach einiger Zeit sterben. Dann aber ist die Summe der angewandten ccm in den 3 tötlich endenden Versuchen 31,35, die Mitte also 10,11! Hier war der Wunsch der Vater des Gedankens.

Das plötzliche Auftreten von 2 Eklampsiefällen an einem Tag zwang mich, meine Versuche sofort mit Ekl.-Serum zu beginnen; dieses fand ich in einem Fall bei 2 Versuchen (18 u. 19) nicht giftiger als 9 ccm pro Kilo, im anderen erhielt ich die vorschriftsmässige Zahl 6 pro Kilo (29, 31, 38), doch blieben 2 Tiere mit 6,5 und 8,8 ccm am Leben (30, 37). Ich konstatirte auch das Auftreten von Hämoglobinurie, war aber sehr überrascht, bei den 3 Fällen, die augenblicklich nach dem Tod seziert wurden, grosse Thrombosen in den Gefässen zu finden, wovon ich weder bei den beiden Autoren noch bei Rumno etwas gelesen hatte. Wie erstaunte ich aber, als bei den darauf folgenden Versuchen mit normalem Placentarserum das Tier auch bei 6,6 ccm unter den heftigsten Krämpfen verendete und bei der Section ebenfalls eine ausgebreitete Thrombose sich zeigte. Infolgedessen injizierte ich immer kleinere Dosen, und es stellte sich heraus, dass schon 4 ccm, in die Jugularis injiziert, den Tod in 10 Minuten, ja sogar 3 ccm pro Kilo in 2 Stunden hervorriefen. Der Tod trat dabei

stets unter den heftigsten Krämpfen ein, doch konnte ich keine Gerinnselbildung nachweisen. Wie war dieser auffallende Widerspruch mit den Angaben aller Autoren zu erklären? Dass die Spuren von Blutkörperchen, welche das Serum bei einigen Versuchen leicht rötlich färbten, nicht die Ursache sein konnten, war schon dadurch erwiesen, dass in den letzten Versuchen das Serum klar, dagegen bei den ersten Versuchen mit Eklampsieserum, wo ich eine Toxicität von 9 ccm pro Kilo gefunden hatte, trübe war. Sollte das Serum, welches aus dem Uterus stammte und in Berührung mit der Placenta gewesen war, giftiger sein, als das Aderlassserum? L. u. S. hatten bei den Versuchen mit normalem Serum doch auch, nach einer persönlichen Mitteilung, Placentarserum genommen. Herr Prof. Fehling war liebenswürdig genug, seine Einwilligung zu einem Aderlass an einer gesunden Schwangeren zu geben, und schliesslich fand sich auch eine opferwillige Person, welche für Geld und gute Worte etwas Blut hergab. Mit diesem wurden 4 Versuche (57—60) gemacht. Der erste, bei dem in der bisherigen Weise injicirt worden war, ergab eine Toxicität von 4,67 ccm, also war die Annahme, dass das Placentarserum giftiger sei, unrichtig. Der nächste Versuch gab die Erklärung. Nachdem das 2200 g schwere Kaninchen 9 ccm vertragen hatte, erhielt es $^1/_2$ Stunde später in grösseren Pausen noch 20 ccm. Nach der Inj. tritt starke Hämoglobinurie auf, und das Tier, welches 12,8 ccm pro Kilo erhalten hatte, stirbt erst nach 24 Stunden.

Nun war mir klar, dass die Art der Injektion von hohem Einfluss sein muss. Ich injicirte nunmehr genau nach der Uhr, jede Minute $^1/_2$ ccm, und das Tier starb erst bei 13,6 ccm pro Kilo unter heftigen tonischen und klonischen Krämpfen. Dass aber auch hierdurch Schwankungen nicht ganz ausgeschlossen sind, lehrt der nächste Versuch, bei welchem die ersten 5 ccm zwar etwas unregelmässig aber langsam, die folgenden 9 ccm wieder genau nach der Uhr injicirt wurden; trotzdem starb das Tier schon bei 6,7 pro Kilo und diesmal fanden sich wieder Thrombosen. Nun wurde noch einmal mit 4 Versuchen die Toxicität normalen Placentarserums geprüft und die Inj. wieder genau nach der Uhr gemacht. 3 Tiere starben bei 9,3; 10,0; 10,8 ccm pro Kilo unter heftigsten Krämpfen; eins blieb mit 6 ccm pro Kilo am Leben; bei zweien fanden sich Gerinnsel bei der Section.

Zuguterletzt kamen hier noch zwei schwere Eklampsiefälle mit tötlichem Ausgang zur Beobachtung; bei beiden war ein Aderlass gemacht worden. Von dem einen Serum erhielt ein

Tabelle I.

Serum von normalen Gebärenden.

	Ver. No.	Gew. des Tieres	Menge in ccm	Menge pro Kilo	Bem. z. Serum	Resultat	Bemerkungen
1.	47	1550	10,3	6,6	Placentars.	†	Heftigste Krämpfe, allg. Thrombose
	48	1520	7,5	5	„	† 10 M. p. op.	Krämpfe, kl. Gerinnsel in der Lunge.
	49	1290	10	5,8	leicht rötl. (vorher „ Peptonlsg.)	† 5 M. p. op.	Krämpfe.
	50	2200	7,3	4,5	„ (ins Peritoneum)	gesund	
	51	1820	10	4,0	„ Jugul.	† in d. Nacht	
2.	53	1850	10	5,4	Placentars. fast klar	†	Krämpfe, kein Gerinnsel.
	54	1650	5	3	„	† nach 2 Std.	wahrschl. Krämpfe.
	56	2430	50	20,6	auf 60° „ 1 Stunde lang erhitzt do.	†	Kolossale Krämpfe, kein Gerinnsel.
3.	55	2250	9	4	leicht rötl. Placent.	† nach 5 Min.	Krämpfe kein Gerinnsel.
4.	57	2100	10	4,67	Aderlasss.	†	Krämpfe, totale Thromb.
	58	2250	29	12,88	„ Inj. langsam i. Pausen klar	† nach 24 St.	Hämoglobinurie, Pneumonie.
	59	2200	30	13,6	„ Inj. $^1/_2$ ccm pr. Min.	†	heft. Krämpfe.
	60	2100	14	6,7	„	†	Krämpfe, Thrombosen.
5.	61	2150	20	9,3	Placentars.	† i. folg. Ncht.	Hämoglobinurie.
	62	2550	15,3	6	klar „ $^1/_2$ ccm pro Minute	gesund	Hämoglobinurie.
	63	1900	19	10	„ rötl.	†	Kol. Krämpfe, Thrombos.
	64	1850	19	10,8	„ 1 ccm p. Min. (vor und nachher Blutegelextr.)	†	heftigste Krämpfe, kein Gerinnsel.

Tabelle II. Eklampsieserum.

Ekl.	Ver. No.	Gew. des Tieres	Menge in ccm	Menge pro Kilo	Bem. z. Serum	Resultat	Bemerkungen
II.	18	2200	18,5	8,4	Placentars. rötlich	gesund	Hämoglobinurie.
	19	1820	17.2	9,45	Nabelschn. u. Placbl. rötlich	† 1 Tag p. op.	Hämoglobinurie.
V.	29	1600	11	6,87	Aderlassser.	†	Krämpfe? Thrombosen.
	30	2000	13	6,5	" klar.	gesund	Hämoglobinurie.
	31	1930	11.5	6	"	†	Krämpfe? Thrombosen.
	38	2000	10.5	5,25	"	†	Krämpfe, Thrombosen.
	37	1700	15	8,8	Nabelschnurbluts. rötlich	gesund	
VI.	65	2700	25	9,25	Aderlass. klar $^1/_2$ ccm in 1 Min.	† nach 6 St.	keine Thromb.
VII.	66	1900	17,1	9	Aderlasss. Spur rötl. $^1/_2$ ccm in 1 Min.	† nach 1 St.	leichte Krämpfe, keine Thromb.

Kaninchen 9,25 ccm pro Kilo und starb nach 6 Stunden, vom anderen töteten 9 ccm das Tier nach einer Stunde unter leichten Krämpfen. In beiden Fällen fand ich keine Thrombosen.

Aus diesen 26 Versuchen scheint mir hervorzugehen, dass das Serum Eklamptischer nicht giftiger ist, als normales, und dass unter Umständen das normale Serum bei den kleinsten Dosen tötet, welche Rumno, Tarnier und Chambrelent für die Toxicität des eklampt. Serums angegeben haben.

Die Fehlerquellen der Versuche sind ungeahnt grosse. Wenn schon sicherlich die Kaninchen nicht alle genau im Verhältnis zu ihrem Gewicht auf die Injectionen reagiren, so beweisen wohl die obigen Versuche zur Genüge, dass die Methode des Inj. von der allergrössten Bedeutung ist, und dass die continuirliche, mässig schnelle Inj. von Serum 3—4mal so heftig wirkt, als die diskontinuirliche.

Diese Thatsache ist immerhin merkwürdig und hängt wohl mit der specifischen Einwirkung fremden Serums auf das Blut des Empfängers zusammen. Eine Erklärung dafür vermag ich aber umsoweniger zu geben, als es noch gar nicht feststeht, welcher Bestandteil oder welche Eigenschaft des Serums den Tod

des Tiers hervorruft. Die von mir beobachteten Thrombosen, die mich nur deshalb überraschten, weil sie weder Rummo noch L. u. S. beschreiben, sind ja durch den hohen Gehalt des Serums an Fibrinferment leicht verständlich.

Es fragt sich nur, ob sie in jedem Fall den Tod verursachen, da ich sie nicht immer finden konnte, wobei ich allerdings es für sehr möglich halte, dass mir kleine und doch tötliche Thromben in den Lungengefässen entgangen sind.

Die Beobachtung veranlasste mich, die recht umfangreiche und teilweise schwer zugängliche Litteratur*) über die Blutgerinnung im lebenden Organismus und über Transfusion eingehender zu studiren und ich fand, dass die Thatsache längst bekannt ist. Sie hat schon Armin Köhler[24]) 1877 konstatirt. Seitdem hat man sich viel mit der Frage beschäftigt: die einen Autoren behaupten, Serum töte stets durch Coagulation, andre, die Gerinnung trete nicht immer ein; Rummo leugnet sie ganz. Landois' sehr plausible Erklärung ist, der Tod trete durch Erstickung ein, indem die roten Blutkörperchen in dem fremden Serum vor ihrer Auflösung quellen, conglutinieren und die Lungenkapillaren verstopfen. Neuerdings haben zwei französische Autoren, Mairet und Bosc[25]), mit Seruminjectionen experimentiert. Sie finden wieder 15 ccm als Toxicitätsziffer für das menschliche Serum.

Sie behaupten, Serum töte stets durch Coagulation, es besitze aber auch toxische Eigenschaften, denn nach Entfernung der coagulierenden Stoffe bleibe der Effekt gleich: Die coagulierenden Eigenschaften des Serums entwickeln sich schnell in einem gegebenen Moment der Vergiftung, „surajoutant ainsi ses effets nocifs aux effets toxiques". Die coagulierenden und toxischen Substanzen gehören beide zu den Eiweisskörpern.

Es ist hier nicht der Ort, näher auf diese interessanten Fragen einzugehen. Ich erwähne die Ergebnisse der bisherigen Forschung nur deshalb, um zu zeigen, dass nicht der geringste Grund für die oben erwähnte hypothetische Voraussetzung vorhanden ist, Serum und Harn töteten durch dieselben toxischen Prizipien, die im Serum enhaltenen Gifte unterschieden sich nur

*) Herrn Prof. Harnack fühle ich mich zu grossem Danke verpflichtet für die Liebenswürdigkeit, mit der er mir zahlreiche Dorpater Dissertationen von Schülern Alex. Schmidt's zur Verfügung stellte.

[24]) Armin Koehler, Dorpat. Diss. 1877.

[25]) Mairet et Bosc, C. r. de la Société de biologie, séances des 16., 22. juin, 7., 22. juillet 1894. Autoreferat: Compt. rend. de l'Académie 119, p. 292.

quantitativ vom Harngift, sodass die Giftigkeit des Serums wachse, wenn die des Harnes sinke. Feltz u. Ritter, Voit, insbesondere Fleischer, der Autor, der wohl am meisten über experimentelle Urämie gearbeitet hat, suchen das Harngift, „die giftig wirkenden Schlacken des Stoffwechsels, deren Retention Urämie verursacht", in den Aschebestandteilen, besonders den Kalisalzen, Pouchet, Griffiths und andere französche Autoren in Alkaloiden; für die Toxicität des Serums dagegen müssen wir die Eiweisskörper verantwortlich machen. Warum freilich gerade die Eiweisse des fremden Blutes, chemisch von denen des eigenen nicht unterscheidbar, so giftig sind, ist ein noch ungelöstes Rätsel.

Ich fasse das Ergebnis meiner Versuche mit Seruminjectionen dahin zusammen: Das Serum Eklamptischer ist nicht giftiger als normales. Die Vergiftungssymptome sind bei beiden absolut gleich. Die stets auftretenden Krämpfe machen den Eindruck von Erstickungskrämpfen. Hämoglobinurie tritt auch bei Inj. von normalem Serum auf. Dies ist aber kein Beweis für eine specifische Einwirkung auf die Niere, sondern ein Beweis für die Auflösung von roten Blutkörperchen des Kaninchens im menschlichen Serum. Die continuirliche Injection von Serum wirkt 3—4mal heftiger als die discontinuirliche.

Schwieriger ist es, sich eine Uebersicht zu verschaffen über die Versuche mit Harninjection. Wenn ich die zuletzt angestellten zuerst ins Auge fasse, so überrascht vor allem die Schwierigkeit, für die Toxicität des normalen Schwangerenharns eine einigermassen feste Norm zu finden. Ein Vergleich der Ergebnisse der Injectionen von Schwangerenharn normal c und d (siehe Tabelle) lässt die Unmöglichkeit einsehen, eine Durchschnittszahl festzusetzen. Im ersten Fall erträgt ein Tier die unglaubliche Menge von 200 ccm pro Kilo, ein anderes stirbt erst bei 245 ccm pro Kilo 12 Stunden nach der Inj. Hier war die 24stündige Urinmenge der Schwangeren 1750 ccm, das spec. Gewicht 1011. Im 2. Fall war die 24stündige Menge nur 450 ccm, das spec. Gewicht 1021, und ein Kaninchen starb schon bei 23,6 ccm unter heftigen Krämpfen. Ein anderes dagegen, welchem von demselben Urin 40 ccm mit der halben Geschwindigkeit injiciert worden waren, starb nach 2 Stunden unter ganz leichten Krampferscheinungen.

Tabelle III.

Harn von normalen Gebärenden.

	No.	Gewicht des Tiers	Menge in toto	‰	Bemerkungen zum Harn		Resultat	Bemerkungen
normal a	1	2000	75	35,5			† 5. 7. p. op.	
„ b	10	3000	111	37			gesund	
					Menge	sp. Gew.		Neuer Apparat Geschwindigkeit
normal c	39	2520	500	200	1360	1010	gesund!	100 ccm in 21 Min.
„	40	2200	176,7	80,3	1780	1011	erholt	100 ccm „ 12 Min.
„	41	1900	465	245	1750	1011	† 12 St. p. op.	100 ccm „ 12 Min.
normal d	44	1220	28	23,6	455	1021	†	Tet. u. Opisthotonus 100 ccm „ 11 Min.
„	45	1870	74,5	40	derselbe langsamer		† nach 2 St.	leichte Zuckungen 100 ccm „ 20 Min.
„	46	2050	93	44,4	derselbe gekocht		gesund	100 ccm „ 20 Min.
„ p. part	52	1870	93	50	?	1010	-	100 ccm „ 12 Min.

Harn von einer Nichtschwangeren.

geheilte Retroflexio	42	1600	145	90,6	670	1020	† 12 St. p. op.	100 ccm „ 12 Min.
	43	2160	156	74,4	625	1017	†	Convulsion. Tetan. 100 ccm „ 10½ M.

Nehme ich dazu noch die beiden Versuche (42, 43) mit Harn von einer Nichtschwangeren, wo ein ebenfalls recht concentrierter Urin in Anwendung kam, so gestalten sich die Verhältnisse noch complicierter.

Die 24stündige Menge war 625 bezw. 670, das spec. Gew. 1020 und 1017. Das Kaninchen starb im 1. Fall bei 90,6 ccm pro Kilo 12 St. p. op.; im 2. bei 74,4 unter heftigen Convulsionen. Dabei war in beiden Fällen mit derselben Geschwindigkeit injiciert worden, die in Fall 44 die Toxicität von 23,6, in Fall 41 die von 245 ccm pro Kilo bewirkt hatte. Hieraus kann man doch unmöglich die Toxicität des Schwangerenharns mit einer Durchschnittszahl fixieren. Und wie kommen die beiden Autoren zu der Zahl 60, als Toxicitätsziffer des Schwangerenharns? Auf

p. 454 heisst es: „Wir haben im ganzen 5mal 60 ccm pro Kilo injiciert. Nur 1mal trat der Tod ein, — da ferner je ein Tier mit 65 und 70 ccm per Kilo einige Zeit nach der Inj. verendete, so liegt die Tox. des Harns normaler Gebärender unter den von uns angewandten Versuchsbedingungen knapp über 60 ccm pro Kilo." Dabei hatte Blanc bereits aus 6 Versuchen die Zahl 132, Goria in 7 Versuchen 107,45 ccm gefunden. Nun behaupten die beiden Verfasser, der Harn Schwangerer sei weniger giftig als der von Nichtschwangeren, indem sie sich auf die Zahl 45 von Bouchard berufen. Warum nicht auf die Zahl 115 von Blanc? Der Einwand, Goria und Blanc hätten zu schnell injiciert (Blanc: 40—50 ccm in 5 Min., Goria 30—40 in 4—5 Min.) und überdosiert, wird durch meine Versuche entkräftet: je schneller die Inj., desto grösser die Toxicität. Die Toxicität des Schwangerenharns aus diesen 3 Versuchen auf 60 ccm festzusetzen, ist ebenso willkürlich, wie die Bestimmung der Zahl 9 aus den drei positiven Serumversuchen.

Ganz unmöglich aber ist es zu folgern: Weil das Serum um 1 ccm pro Kilo giftiger, der Harn um 15 ccm weniger giftig ist, als die von anderen Autoren ermittelten Durchschnittszahlen angeben, deshalb ist der schwangere Organismus mit den giftigen Endprodukten seines Stoffwechels gesättigt oder geneigt zu einer Ueberladung. Dass er das nicht ist, geht schon aus Goria's Versuchen hervor (a. p. 107,45 ccm pro Kilo p. p. 93,44), es fehlt eben die Reaction im Wochenbett. Und von toxischen Basen kann man doch nicht mehr reden, wenn man von dem Harn fast den 10. Teil des Körpergewichts einspritzen muss, um ein Tier zu töten; man denke, einem Menschen von 75 Kilo $7^1/_2$ l, mehr als er Blut hat!

Dementsprechend müsste meine Schwangere, deren Harn erst bei 245 ccm in 12 Stunden tötete, mit der 5fachen Giftmenge überladen gewesen sein, ohne auch nur die Spur krankhafter Symptome zu zeigen. Oder findet am Ende auch bei geheilter Retroflexio uteri durch reflectorische Nierenreizung eine Retention von giftigen Stoffwechselprodukten statt, weil in meinem Fall (42) 90,6 ccm pro Kilo injiciert werden mussten, um ein Kaninchen in 12 Stunden zu töten?

Daraus ergiebt sich ohne weiteres die Unrichtigkeit der Behauptung von L. und S., die Giftigkeit des Harns von Ekl. im konvulsiven Stadium sei „sehr bedeutend herabgesetzt". Denn sie haben nicht mehr als 77 ccm injiciert, was den Zahlen von Blanc, Goria und mir gegenüber nichts heissen will.

Wie verhält es sich endlich mit der von L. und S. angegebenen „sehr bedeutenden“ Erhöhung der Giftigkeit des Harns in dem auf die Convulsionen folgendem Stadium? Sehr bedeutend ist sie nicht, wenn ich ihre Zahlen mit meinen vergleiche. Da ich nach meinem Versuch annehmen muss, dass eine Toxicität bis zu 23,6 ccm pro Kilo nicht als pathologisch anzusehen ist, so ist die absolute Giftigkeit des posteklamptischen Harns in den Versuchen L. und S.'s nur in einem Fall (XII) abnorm, in welchem bereits 13,6 ccm nach 2 Minuten töteten. In allen übrigen Fällen ist die höchste Toxicität geringer als 23,6. Gleichwohl ist eine relative Steigerung der Toxicität in mehreren Fällen unverkennbar, und hier, glaube ich, liegt der Schwerpunkt der einschlägigen Versuche. Ich habe von 5 Eklampsiefällen den Harn auf seine Toxicität geprüft und in 2 Fällen sehr auffallende, ähnliche Resultate zu verzeichnen. In Fall III tötete der nach 8 Anfällen vor dem Forceps entnommene und wie immer filtrierte Harn ein Kaninchen mit 25 ccm pro Kilo (17). Bei der Section überraschte mich eine bisher bei Harninjectionen nie beobachtete Thrombose der V. jug. und des Herzens. Sehr merkwürdig war auch der Erfolg einer Inj. (20) von Harn, welcher derselben Ekl. $^1/_2$ Tag nach der Geburt entnommen worden war. Bei 25 ccm bekam der 1 Kilo schwere Albino nacheinander mit deutlichen Pausen 6 heftige Krampfanfälle mit Tetanus und Opisthotonus, während deren ich künstliche Athmung durch rhytmische Thoraxcompression ausführte. Sie hörten auf, als ich einen ausgiebigen Aderlass machte. Das Tier war fast leblos, athmete kaum, und ich erwartete jeden Augenblick seinen Tod. Wer beschreibt aber mein Erstaunen, als es sich allmählig wieder erholte und schliesslich noch 26 Tage vollständig munter und gesund weiter lebte.

Der 12 Stunden später als der vorige von derselben Ekl. entnommene Harn erwies sich als ganz abnorm giftig: Bereits bei 8,75 ccm pro Kilo starb das Kaninchen unter den heftigsten Krämpfen. Wiederum 12 Stunden später war der Harn (900 ccm) weit weniger giftig. Erst bei 52,4 ccm pro Kilo bekam das Tier, es war zufälligerweise wieder ein Albino, wie in Fall 20, und zwar trächtig, die heftigsten Krampfanfälle, und auch dieses erholte sich durch Aderlass und künstliche Athmung wieder einigermassen, um erst nach 14 Stunden unter erneuten Krämpfen zu sterben. Von dem am Abend desselben Tages spontan entleerten Harn ertrug ein Kaninchen 60 ccm pro Kilo ohne jede Störung.

In diesem Fall scheint allerdings die Toxicität des bereits im convulsiven Stadium recht giftigen Harns eine sehr bedeutende

Tabelle IV. Eklampsieharn.

	No.	Gewicht des Tiers	Menge ccm	‰	Bemerkungen zum Harn	Resultat	Bemerkungen
I.	2	2000	80	40	in der Geburt viel E.	gesund	
	3	3000	170	56,6	2 T. p. p.	†	ton. Convulsion
	4	2200	88	40	4 T. p. p. 1‰ E	gesund	
II.	5	2850	90	31.5	2 T. p. p.	† 3 T. p. op.	
	6	2000	40	40	2 T. p. p. in's Perit. inj.	† 1 T. p. op.	
	7		40		3 T. p. p. in's Perit. inj.		
	8	2000	80	40	3 T. p. p.	gesund	
III.	17	1500	38	25	9 ‰ E vor d. Forceps Kath. nach d. letzten Anfall.	†	ohne Krämpfe, Thrombosen!
	20	1000	25	25	½ T. p. p. Kath.	erholt sich nach Aderlass und künstlicher Athmung	heftigste Krämpfe, anfallsweise, Albino
	21	2000	19.5	8,75	1 T. p. p. Kath.	†	Tetanus u. Opisthotonus
	22	2000	120	60	2 T. p. p. spontan	gesund	
	26	1870	98	52.4	2 T. p. p. 900 cm p. Kath. früh	† erst 14 St. p. op.	heftig. Tetani, anfallsweise, Albino, (d. künst. Athm. u. Aderlass wieder belebt.
IV.	23	2320	128	55	1 T. p. p. Kath.	gesund	
	24	900	60	66.6	2 T. p. p. Kath.	† nach 2 St.	
	25	2400	200	83.3	3 T. p. p. Kath.	gesund	
V.	27	1470	100	68	a. p. Kath. nach 5 Anf. 8 ‰ E	gesund	
	32	1900	11	7.4	12 St. p. p. Kath. 24 St. Menge 350	†	leichte Krampferscheinungen, Thrombosen!
	33	1720	73.5	42,7	"	gesund	
	34	1880	60	32	"	†	tetan. Krämpfe, anfallsweise, Thrombosen in d. Vena portae!
	35	1800	120	66,6	24 St. p. p. Kath. 300 cc. Sp. E	†	tetan. Krämpfe
	36	2680	200	74.6	2 T. p. p. Kath.	gesund	

Steigerung in dem auf die Convulsionen folgenden Stadium erfahren zu haben. Ich sage, es scheint, weil nach den später gemachten Erfahrungen die Möglichkeit in Betracht zu ziehen ist, dass die Schnelligkeit der Inj. die Toxicität gesteigert hat. Merkwürdig bleiben immerhin die Versuche 20 und 26, bei denen ich zum ersten Male das anfallsweise und gehäufte Auftreten von Krämpfen beobachten konnte, also einen der Ekl. immerhin ähnlichen Symptomenkomplex, ohne dass der Tod sofort eintrat.

Da mir diese Erscheinung bei sämmtlichen übrigen Versuchen nie wieder begegnet ist, und ich auch nie wieder weisse Kaninchen bekommen hatte, so muss ich die Ursache in einer auffallenden Zähigkeit der Albinos suchen, die um so eigentümlicher ist, als die Zoologen die weisse Rasse als durch Inzucht degeneriert bezeichnen. Oder aber, die Albinos krampfen aus eben diesem Grunde leichter und nicht erst wie die anderen sub finem. Freilich machten sie durchaus einen moribunden Eindruck.

Sehr bemerkenswert erscheint auch das Auftreten von Thrombosen infolge der Inj. des ekl. Harnes von Fall III, die ich nur noch einmal in Fall V, sonst nie bei Harninjektionen angetroffen habe.

In diesem Fall V (cf. Tabelle) war der Harn im konvulsiven Stadium wenig giftig. Zwölf Stunden p. p. wurden per Kath. 300 ccm Harn entleert, der auffallend giftig zu sein schien, denn ein Kaninchen starb bei 7,4 ccm pro Kilo unter leichten Krampferscheinungen. Die Sektion ergab eine fast totale Thrombose. Da in diesem Versuch die ersten 10 ccm ziemlich schnell injizirt worden waren, so wurden mit demselben Harn noch zwei weitere Versuche angestellt. In Versuch 33 ertrug ein Kaninchen 42,7 ccm pro Kilo bei langsamer Inj.; in Versuch 34 starb das Tier bei 32 ccm pro Kilo nach mehreren typischen Krampfanfällen, und die Sektion ergab eine Thrombose der Vena portae. Der zwöf Stunden später gelassene Harn war wieder erheblich weniger giftig, das Tier starb bei 66,6 ccm pro Kilo in tetanischen Krämpfen. Zwei Tage p. p. war der Harn wieder ebenso wenig giftig, ja noch weniger wie vor der Geburt.

Hier beweisen die drei Versuche mit ein und demselben Harn und den Zahlen 7,4 †, 42,7 gesund, 32 †, jedenfalls das eine, dass man die im Versuch 21 erreichte hohe Toxicität von 8,75 ccm mit einigem Misstrauen betrachten muss, und dass die Komponenten der einzelnen Versuche nicht gleich sind. Entweder reagieren die Tiere, die übrigens in den drei Versuchen fast gleich

schwer waren, auf die gleichen Insulte verschieden, oder die Methode der Inj. ist auch hier von grossem Einfluss auf ihr Ergebnis.

Für die letztere Auffassung spricht die auch bei der Inj. von normalem Schwang.-Harn in den Versuchen 44 und 45 beobachtete Differenz in der Toxicität. Dass in Fall V der Unterschied ein so grosser war, scheint nach Analogie mit den Erfahrungen bei Blutseruminjektionen besonders durch die gerinnungserregende Eigenschaft dieses Harnes bewirkt worden zu sein.

Ich bemerke ausdrücklich, dass die schnelle Inj. von normalem Harn in ähnlichen Dosen nie tötlich wirkte, auch nicht, wenn ich den Quetschhahn der Bürette voll öffnete.

Eine Steigerung in der Toxicität des Harns in dem auf die Konvulsionen folgenden Stadium tritt also sicher gelegentlich ein. Ob immer, erscheint nach L. und S.'s, sowie meinen Versuchen fraglich. Möglich, dass bei meinen negativ ausgefallenen Versuchen die Steigerung der Toxicität bereits vorüber war.

Welchen Einfluss hat nun diese von L. und S. konstatierte Thatsache auf unsere theoretischen Vorstellungen von der Ekl.? Beweist sie eine Autointoxication, beweist sie die Retentionstheorie?

Eine Giftretention bedeutet die Mehrausscheidung nach den Anfällen wohl. Ist diese aber primär oder secundär?

Ist sie die Ursache der Ekl. oder die Folge der in allen von L. und S. und mir untersuchten Fällen sie begleitenden Nierenaffektion?

Mit anderen Worten: Macht die Nierenaffektion Eklampsie, oder macht das die Ekl. verursachende Moment eine Nierenaffektion? Im ersten Fall identifiziert man die Ekl. mit einer akuten Urämie. Dagegen spricht der Umstand, dass Fälle von Ekl. ohne Albumimurie sicher konstatiert sind. Für die Verwertung der posteklamptischen Steigerung der Harngiftigkeit macht das einen grossen Unterschied. Bei Ekl. mit Albuminurie wird man in dem nach der Erkrankung ausgeschiedenen besonders giftigen Harn kein spezifisches, sondern nur ein vermehrtes physiologisches Harngift erwarten, in den seltenen Fällen von Ekl. ohne Albuminurie wird man eine Autointoxication mit Harngift mit einiger Sicherheit ausschliessen können. Es darf allerdings nicht verschwiegen werden, dass es auch Fälle von Urämie geben soll, „bei welchen in den Nieren keine demonstrable Krankheit zu finden war und eine normale Menge normalen Urins abgesondert

wurde".[26]) Die theoretische Schlussfolgerung bleibt die gleiche, will man sich nicht mit der Supposition von der „funktionellen Nierenstörung" aus der Schlinge ziehen. Dann ist eben auch die Urämie ohne Albuminurie keine Autointoxication mit Harngift, sondern eine solche mit einem spezifischen Gift.

Deshalb werden uns vielleicht gerade diese seltenen Fälle von Ekl. ohne Albumimurie Aufschluss geben darüber, ob die Steigerung der Harntoxicität nach den Anfällen pathognomonisch oder accidentell ist. Der Gedanke liegt nahe, einen weniger schwer zugänglichen, meines Wissens aber bisher noch nicht beschrittenen Weg zu versuchen und einen Vergleich anzustellen mit der Nephritis gravidarum. Das Serum von albuminurischen Schwangeren hatten, wie erwähnt, Tarnier und Chambrelent in zwei Fällen, ganz wie die Theorie es verlangte, um 4 ccm giftiger gefunden als normales. Wie verhält sich nun der Harn? Ich habe an einem Falle sieben Versuche angestellt. Wie die beigefügte Tabelle ersehen lässt, war die Giftigkeit des Harns sechs Tage vor der Geburt gross (16,4 ccm pro Kilo). Sie fiel bis zur Geburt erheblich ab, stieg plötzlich während der Geburt auffallend (13,3 ccm pro Kilo) und wurde dann wieder im ersten Tage des Wochenbettes ziemlich normal (42,9 ccm pro Kilo).

Tabelle V.

Harn von Nephr. gravid.

Datum	No.	Gewicht des Tiers	Inj. Menge in toto	‰	Bemerkungen zum Harn	Resultat	Bemerkungen
27. IV.	9	2200	36	16,4	14‰ E	† 5 Min.	Koloss. Krämpfe. Opisthoton.
30. IV.	11	1750	30	17	zu wenig Urin	gesund	
1. V.	12	1900	52,5	27,4		† 2 T. p. op.	
1. V.	13	1850	74,7	40,4		gesund	
2. V.	14	1750	100	57,1	Nacht vor dem Eihautstich	gesund	
2. V.	15	1800	24	13,3	Nach dem Eihautstich	†	Heftige Krämpfe Opisthoton.
4. V.	16	2800	120	42,9	24 St. p. p.	† am nächsten Tag	war trächtig

[26]) Hughes and Carter, A clinical and experimental Study of Urämia, 1894 American Journal of med. Sciences. August- und Septemberl eft p. 177—193 u. 269—285.

Ohne aus einem Fall bindende Schlussfolgerungen ziehen zu wollen, möchte ich doch die Ähnlichkeit mit dem bei Ekl. gefundenen Verhalten des Harns hervorheben. Wollte man den Fall heranziehen zur Beantwortung der Frage: ist die Steigerung der Toxicität nach den Anfällen pathognomonisch oder accidentell, so spräche er eher für das letztere. Denn der Harn der Nephr. grav. ist zur Zeit seiner höchsten Giftigkeit ebenso giftig, als der allergiftigste eklamptische von L. und S.; das bedeutet, die Giftretention war in diesem Falle ebenso stark wie bei Eklampsie. Wenn diese also nicht zum Ausbruch kam, so fehlte entweder das spezifische Eklampsiegift, oder das beliebte reizauslösende psychische Moment — ganz abgesehen von der individuellen Toleranz.

Solange man also keine spezifische Eigenschaft des Harns von gesteigerter Giftigkeit nachweisen kann, solange fehlt jede Möglichkeit, diese Erscheinung für die Theorie zu verwerten. Denn nehmen wir selbst eine der Theorien auf nervöser Basis an, mit reflektorischem Gefässkrampf und Gehirnanämie, in der Niere Rindenanämie, so haben wir eine sekundäre Funktionsstörung in der Niere und ebenfalls eine Mehrausscheidung der angesammelten Gifte mit der Heilung zu erwarten.

Am schwersten lässt sich diese Thatsache mit der Theorie von der sekundären toxischen Nephritis durch das Ekl.-Gift vereinigen, wenn ihre Anhänger an einer nach den Anfällen erfolgenden Mehrausscheidung eben dieses spezifischen Giftes festhalten. Sie vergessen dabei, dass ihr hypothetisches Gift Nephritis macht; thut es dies aber, so ist es schwer denkbar, dass die Niere dasselbe Gift später ausscheidet. Mindestens müsste dann eine stärkere Nephritis erscheinen, statt dessen nimmt der Eiweissgehalt des Harns nach dem letzten Anfall rapid ab. Entweder ist also die Nephritis eine toxische und die gesteigerte Harntoxicität danach eine accidentelle, während das Gift mit der Heilung im Organismus unschädlich gemacht wird, oder die Nephritis ist eine accidentelle und das die Toxicität des Harns steigernde Gift ein spezifisches.

Die Hoffnung, in diesem Labyrinth den Faden zu finden, klammert sich an zwei Fragen, von denen die eine nur durch einen seltenen Zufall von einem glücklichen Beobachter gelöst werden dürfte, die andere vielleicht bereits angeschnitten ist.

Die erste: Wie verhält sich der Harn von Eklamptischen, deren Nieren nicht die Spur einer Läsion zeigen? Die Beantwortung dieser Frage erleichtert es uns vielleicht, die Lösung der

zweiten zu finden: Besitzt der posteklamptische Harn mit gesteigerter Toxicität spezifische Eigenschaften?

Es ist zu gewagt, diese Frage in bejahendem Sinne zu beantworten, ehe nicht viele Versuche angestellt sind. Deshalb möchte ich lieber in aller Reserve sagen, in zwei von mir beobachteten Fällen hatte der Harn mit gesteigerter Toxicität spezifische Eigenschaften, er bewirkte bei intravenöser Inj intravitale Thrombosen.

Dieser Befund ist deshalb so merkwürdig, weil er, wenn bestätigt, zu demselben Schluss führen würde, den Schmorl[27]) bereits aus den Sektionsbefunden bei Ekl. gezogen hat: Die Eklampsie ist eine Autointoxication mit einer gerinnungserregenden Substanz.

Voraussetzung zu dieser Schlussfolgerung ist aber, dass wirklich diese Eigenschaft des ekl. Harns eine spezifische ist.

Dem normalen Harn gegenüber ist sie das sicher. Es fragt sich aber sehr, ob diese Eigenschaft nicht auch dem Harn nach einer acuten, in Heilung übergehenden Nephritis zukommt.

Das Fibrinferment ist nach Alexander Schmidt ein Leichenprodukt der weissen Blutkörperchen, vielleicht der Zellkerne überhaupt. Wäre es nicht bereits von Jakowicki[28]) und Birk[29]) für Tiere nachgewiesen, dass Spuren von Fibrinferment im lebenden Organismus zirkulieren, so müsste theoretisch der Nachweis gefordert werden, denn die geformten Elemente des Blutes haben wie jede andre Zelle des Organismus nur eine beschränkte Lebensdauer.

Nun fragt es sich, ob diese Spuren von Ferment im Harn ausgeschieden werden, was nicht leicht nachzuweisen sein wird. Mir sind diesbezügliche Untersuchungen nicht bekannt.

Werden sie aber ausgeschieden, und das müssen wir für unsere Hypothese annehmen, so müssen sie sich auch bei Nephritis anhäufen. Folglich ist die gerinnungserregende Eigenschaft des ekl. Harns nur dann eine spezifische, wenn der nach Nephritiden ausgeschiedene Harn sie nicht besitzt.

Der patholog. anat. Befund bei Urämie, der nach Schmorl von dem der Eklampsie durchaus verschieden ist, spricht dafür, dass die Retention der geringen Mengen von Fibrinferment nicht

[27]) Schmorl: pathol. anat. Untersuch. über Puerperaleklampsie. Leipzig 1893. Verl. v. Vogel.

[28]) Jakowicki: Zur physiolog. Wirkung der Bluttransfusion. Inaug. Diss. Dorpat 1875.

[29]) Birk, Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Inaug. Diss. Dorpat 1880.

genügt, um intravitale Gerinnsel zu veranlassen. Den Beweis hätte aber das Experiment zu erbringen. Wir müssten dann bei der Ekl. eine Mehrproduktion von Fibrinferment oder einer anderen gerinnungserregenden Substanz annehmen.

Damit wäre auch der einzig mögliche Fall gegeben, wie eine Substanz zu gleicher Zeit Nierenläsion machen und doch durch die geheilten Nieren ausgeschieden werden kann. Diese Substanz schädigt dann nicht die Nierenepithelien, ich möchte sagen, persönlich, sondern auf Umwegen durch Verstopfung der ernährenden Gefässe.

Man könnte nun daran denken, eine Diagnose ex juvantibus stellen und eine der Hypothese entsprechende Therapie einleiten zu wollen. Z. B. könnte man, um die Wirkung des Fibrinfermentes aufzuheben, das unschädliche Blutegelextract [30]) [31]) injiciren. Leider würde das Mittel, je besser es seinen Zweck erfüllte, um so gefährlicher sein, und derjenige, der es versuchen wollte, müsste sich auf eine furchtbare Nachblutung post partum gefasst machen, infolge der aufgehobenen Gerinnbarkeit des Blutes.

Woher stammt aber diese gerinnungserregende Substanz? Der Versuchung, Vermutungen über ihren Ursprung anzustellen, werde ich widerstehen. Ueber Ekl. ist schon mehr als genug vermutet worden. Das, was zu ihrem Verständnis fehlt, sind Thatsachen. Sollte sich die von mir gefundene bestätigen, so würden wir dem Ziel um einen Schritt näher gekommen sein. Erweist sie sich als unrichtig, so ist dies eben ein neuer Beweis dafür, dass auch Experimente trügen können.

Da die wichtigsten Angaben über die Ergebnisse der Versuche in den Tabellen enthalten sind, so verzichte ich darauf, die Versuchsprotokolle in extenso folgen zu lassen.

Ich möchte nur einige wenige herausgreifen, um eine Uebersicht über die Symptome zu geben.

15. 2. V. Urin von der Nephritis gravidarum nach dem Eihautstich, während der Geburt: wie immer filtrirt, doch undurchsichtig, trüb, gelbgrün, deutlich fluoreszierend. Kan. 1800 gr. Bei 24 ccm kleine Blutung neben der Canüle, wegen starker Stauung in der centralen Jugularvene. Plötzlich sehr heftiges episthotonisches Emporwerfen, das sich 6—8 mal rhytmisch wiederholt. Athem langsam und fauchend, mit geöffneter Schnauze: tief seufzend stirbt das Tier. Sect. negativ.

---

[30]) Haycraft, Arch. f. exp. Path. Bd. XVIII 1884 p. 209.

[31]) Contejean, Sur différents procédés pour rendre le sang incoagulable. C. r. de la soc. de biol. 1894.

20. 20. V. Urin von der Eklampsie III. am Morgen nach der Geburt mittelst Katheter 475 ccm entnommen. Davon am nächsten Tag inj. Kan. 1 kg, Albino. Währen der Inj. mehrfache Minctionen. Bei 14 ccm Pupillen enger. Athem beschleunigt. Bei 25 ccm heftigster Tetanus. Sofort künstliche Athmung durch rhytmische Thoraxkompressionen. Kurz darauf wieder heftiger Streckkrampf. Ein entfesselter Vorderlauf wird erst senkrecht hochgehoben, dann allgemeiner Tetanus mit Opisthotonus Körper hart wie ein Klotz. Wieder künstliche Athmung, alle vier Beine losgebunden. Plötzlich wieder Tetanus, alle Viere senkrecht vom Körper steif hochgestellt. Während der künstlichen Athmung noch 3 mal Krampfanfall, dann wurde schnell der periphere Stumpf der Jugularvene eröffnet und eine ziemliche Menge Blut abgelassen. Tier athmet kaum. Herz pulsirt, Pupillen ad maximum verengt. Fortgesetzt künstliche Athmung. Lage völlig passiv. Kopf hängt schlaff herunter. Allmählig wird die Athmung besser, die Pupillen werden weiter. 5 Stunden nach Beginn des Versuchs war das Tierchen wieder wohl und ganz munter.

Am 24. V. sehr munter. Das Thier erholte sich merkwürdigerweise wieder völlig, entging aber seinem Schicksal nach so schwerer Heimsuchung nicht, sondern wurde am 15. VI. zu Vorlesungszwecken geschlachtet.

26. 21. V. Urin von Eklampsie III. 2 Tage p. p. 900 ccm per Kath. entnommen. Kan. 1.87 kg Albino. Bei 72 ccm Exophthalmus, Athem beschleunigt. Bei 82 ccm erste Minction. Bei 90 ccm Pupillen etwas enger, bei 98 ccm Athmung schwer. Plötzlich Tetanus. Sofort künstliche Athmung und Aderlass. Es folgt ein zweiter Streckkrampf und durch die rythmischen Thoraxkompressionen werden noch 5 mal hintereinander Tetani ausgelöst. Noch ein sehr lang dauernder Streckkrampf. Danach pulsirt das Herz noch deutlich, aber langsam und unregelmässig. Athmung selten und mühsam ächzend. 1/4 Stunde lang unausgesetzt künstliche Athmung, dazwischen in grösseren Intervallen je ein tiefer keuchender spontaner Athemzug. Allmählig bessert sich die Athmung. 3 kurze, keuchende Athemzüge wechseln mit einem tiefen, ächzenden ab. Die Pupillen, während der Krämpfe ad maximum verengt, werden mit zunehmender Erholung weiter. Das Tier wird in Tücher gepackt, macht nach 1 Stunde schon spontane Bewegungen. Dyspnoe noch vorhanden.

† 14 Stunden später. War um Mittag des folgenden Tages aus dem Stall mit nach oben genommen werden, weil es bereits „im Sterben lag“. Nach Aussage des Personals lag es oben in häufigen lebhaften Krämpfen: „Es schrie noch eine halbe Stunde lang wie ein Kind, habe die Läufe senkrecht vom Leib gestreckt und den Kopf zurückgeworfen“. ‰ 52.4. Section: negativ: war hochtragend.

32. 23. V. Urin von der Eklampsie V. 12 St. p. p. 300 ccm per Kath. entnommen. Urin nach Filtration trüb, gelbbräunlich, grünlich-fluoreszierend. 8 ‰ E. Kan. 1.9 kg. Die ersten 10 ccm ziemlich schnell inj. Tier unruhig, Pupillen werden enger. Bei 14 ccm krampfhaftes Athmen, leichte Krampferscheinungen im Rumpf. Nach wenigen keuchenden Athemzügen †. ‰ 7.4. Kurz vorher Aderlass versucht, aus dem peripheren Stumpf der Jugularvene kommt aber nur ein Gerinnsel zum Vorschein.

Section: Herz: r. Vorh. u. Ventr. mit dicken schwarzen Gerinnseln prall gefüllt. Im l. Vorh. u. Ventr. wenige hellrote Gerinnsel. In der Vena subclavia ein dickes Gerinnsel, in der vena cava ein fortlaufendes Gerinnsel bis zur V. iliaca.

34. Derselbe Urin. Kan. 1,88 kg. Nach 49 ccm erster Anfall. Führt sich ein mit Abschiessen von Urin im Strahl. Tetanus. Cornealreflex erhalten. Nach weiteren 11 ccm eine Reihe von tetanischen Anfällen, kurz vorher Athem stossweise, pfeifend. Die Krämpfe werden zuweilen wie bei Vers. 26 prompt ausgelöst durch die Thoraxkompressionen bei der künstlichen Athmung. Zu Beginn der ersten wie der letzten Anfälle Zuckungen der Gesichtsmuskeln. Pupillen erst zuletzt eng. † ‰ 32.

Section gleich nach dem letzten Athemzuge: venöse Hyperämie. Im Gebiet der Venae cavae nirgends Blutgerinnsel, sondern viel dunkles flüssiges Blut. R. Vorhof und Ventr. stark gefüllt mit dunklem flüssigem Blut, im l. Herz hellrotes flüssiges Blut. Vena portae ein dickes Blutgerinnsel. Nieren auffallend anämisch.

41. Urin von der normalen Schwangeren c. Menge in 24 Stunden 1750 ccm. Spec. Gew. 1011. Kan. 1900. Geschwindigkeit der Inj. 100 ccm in 12 Min. Bei 110 ccm Miosis. Bei 190 Exophthalmus. Thränenträufeln, häufige Mictionen. Schluss bei 465 ccm = ‰ 245 ccm. Abgebunden recht lebhaft. Das Tier hockt, lässt fortwährend Urin; wiegt nach der Inj. 2100 gr. Abends noch sehr munter, † in der Nacht.

Section: Unterhalb des Magens enthält ein ca. 30 cm langes Stück des Darms zahlreiche Blutaustritte in die Serosa. Hier und da hämorrhagische Flecken auf dem Peritoneum und Dickdarm. Stärkere Blutung in der hinteren Blasenwand an die prallgefüllten Gefässe sich anschliessend. Auf der rechten Niere kleine Blutung unter der Kapsel. Lungenödem.

44. Urin von der normalen Schwangeren d, rot, sehr hochgestellt, sediment. lateritium. Menge i. 24 St. 455 ccm, spec. Gew. 1021. Kan. 1220. Geschwindigkeit der Inj. 100 ccm in 11 Min. Bei 20 ccm Dyspnoe, Unruhe. Bei 25 ccm Zittern der Vorderläufe, punktiforme Miose. Bei 27,9 ccm Opisthotonus. Wiederholte Zuckungen, Streckkrampf. Hochheben der entfesselten Beine und steifes Ausstrecken derselben mit grosser Kraft und gespreizten Zehen in Opisthotonus und laut ächzendem Exspirium, † ‰ 23,6 Section negativ.

47. 13. VIII. Normales Placentarserum 1. von der Schwangeren d. Serum in dünner Schicht weingelb, in dicker, Stich in's rötliche, Kan. 1,55 kg. Bei 10 ccm Miose, Miction. Bei 10,3 ccm heftigste Krämpfe, vorwiegend tonisch. Beine mehrfach stark ausgestreckt und unter Opisthotonus zurückgestossen. Das Tier wird auf dem Brett förmlich umhergeworfen. † durch Atemstillstand. ‰ 6,6 ccm.

Section: Herz zuckt noch. Allgemeine Thrombose vom Herzen aus bis in die Iliacalgefässe. Lungengefässe, Pfortader, Aorta. Nierengefässe überall Gerinnung.

62. Normales Placentarserum 5. Kan. 2550. Geschwindigkeit der Inj. ½ ccm pro Minute. Schluss bei 15,3 ccm, ‰ 6 ccm. Nachmittags Hämoglobinurie. Während der Nacht wurde der Harn aufgesammelt, es entleerte ca. 200 ccm dunkelbraunen, trüben (Phosphate) Urins. Starke Hämatinreaktion, der ätherische Auszug des mit Essigsäure angesäuerten Harns gab das Spectrum des Hämatins. Tier gesund.

66. 15. I. Serum von einem Fall von Eklampsie (VII). War nach 3 Anfällen draussen entbunden und moribund eingeliefert worden. Plötzlich setzte die Athmung aus. Nach künstlicher Athmung jappende Athemzüge in Pausen. Aderlass von 500 ccm. †. Section: Trübe Schwellung und fettige Degen. des Nierenepithels, fettige Degen. des Leberepithels.

Serum vom Aderlass 15 St. alt, durch Blutkörperchen noch ganz leicht rötlich gefärbt. Kan. 1900 gr. Inj. $^1/_2$ ccm pro Min. Nach 12,1 ccm abgebunden = 9 ccm %. Tier sehr matt. Athmung beschleunigt. $^1/_4$ St. später: Ab und zu wenn gereizt, lebhafter Sprung, danach sinkt es sofort wieder zusammen und bleibt auf der Seite liegen. Extremitäten kühl. Pupillarreaktion auf Licht sehr langsam und schwach. $^1/_4$ St. später: Plötzliches Aufspringen, Strampelbewegung, sofort wieder Zurückfallen in den komatösen Zustand. Nach 3 Min. 2 ähnliche krampfartige Anfälle, gleich darauf einer mit heftigen Bewegungen der Hinterbeine. Sofort noch ein Anfall. Athmung sehr schwach und langsam, mit Zucken des Kopfes und der Kiefermuskeln bei jeder Insp. Opisthotonus, ächzende Exspir. †. Section negativ, nirgends Thrombose. Blase sehr weit ausgedehnt mit hellem, durchsichtigem Urin.

Vorliegende Arbeit wurde im Laboratorium des Herrn Prof. Frhrn. v. Mering ausgeführt. Für die grosse Liberalität, mit der er mir Raum und Material zur Verfügung stellte, sowie für seine Ratschläge sage ich ihm meinen aufrichtigsten Dank.

Ebenso bin ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Fehling, für die Anregung zu dieser Arbeit und für das lebhafte Interesse, das er an ihrem Fortgang genommen, den grössten Dank schuldig.

Thesen.

I. Die puerperale Eklampsie ist eine Autointoxication mit einer gerinnungserregenden Substanz.

II. Es ist weder bewiesen noch wahrscheinlich, dass der Harnstoff ausschliesslich in der Leber gebildet wird.

III. Der Wirkungswert eines Arzneimittels wächst keineswegs immer direkt proportional den Dosen.

Lebenslauf.

Geboren bin ich, Franz Volhard, am 2. Mai 1872 zu München, als Sohn des Professor der Chemie Dr. Jacob Volhard und seiner Ehefrau Josefine, geb. Backofen, beide aus Darmstadt, ev. Conf. Meinen ersten Unterricht erhielt ich in den Volksschulen von München und Erlangen, wohin mein Vater 1879 berufen wurde. Ich besuchte das Gymnasium von Erlangen ein halbes Jahr, und als mein Vater einem Ruf nach Halle a. S. gefolgt war, die Latina der Francke'schen Stiftungen daselbst von Ostern 1882 bis Ostern 1888. Endlich gehörte ich noch vier Jahre der Kgl. Landesschule Pforta an, welche ich am 19. März 1892 mit dem Zeugnis der Reife und dem Gefühle innigsten Dankes verliess. Ostern 1892 bezog ich die Universität Bonn, um Medizin zu studieren, und am 20. Februar 1894 bestand ich das Tentamen physicum. Im fünften Semester genügte ich der ersten Hälfte meiner Militärpflicht mit der Waffe im Magdeburgischen Füsilierregiment No. 36 zu Halle a. S. Ich studierte dann noch je zwei Semester in Strassburg und in Halle a. S. und bestand am 7. Februar 1897 das medizinische Staatsexamen.

In Strassburg war ich an der inneren Klinik des Herrn Prof. Dr. Naunyn ein halbes Jahr als Amanuensis thätig. Ihm und seinem Assistenten Herrn Dr. Kausch sage ich für sorgfältige Unterweisung meinen aufrichtigsten Dank.

Während meiner Studien war ich Schüler folgender Herren Professoren und Dozenten:

In Bonn:

Anschütz, Hertz †, Justi, Kékulé †, Kochs, Küppers, Ludwig, Nussbaum, Pflüger, Schieffer-decker, Strasburger, v. la Valette, Wolff;

In Strassburg:

Fischer, H. Freund, W. A. Freund, Madelung, Minkowsky, Naunyn, von Recklinghausen, Schmiedeberg;

In Halle a. S.:

von Bramann, Eberth, Eisler, Fehling, Fränkel, Harnack, von Herff, von Hippel, Hitzig, von Mering, Pott, Roux, Seeligmüller, Weber, Wollenberg.

Allen diesen Herren bin ich zu grösstem Danke verpflichtet.

Druck von Imberg & Lefson in Berlin S., Alte Jacobstr. 64a.